

国产盐酸洛美沙星滴眼液的质量评价

逢焕欢 宫丽婷 毛新 王雪
(吉林省药品检验所, 长春 130033)

摘要: **目的** 评价国内不同厂家生产的盐酸洛美沙星滴眼液的质量现状及存在问题。**方法** 按照国家评价性抽验计划总体要求, 采用法定检验方法结合探索性研究进行样品检验, 统计分析检验结果。**结果** 共抽取样品153批次, 按国家标准检验不合格率0.7%。探索性研究建立了有关物质检查方法, 对光降解杂质的来源与结构进行了确证; 考察了盐酸洛美沙星滴眼液处方合理性, 发现多家企业处方不合理。**结论** 目前国内盐酸洛美沙星滴眼液总体质量一般; 现行标准有待统一和提高; 建议企业优化处方, 加强内包装材料遮光性。

关键词: 盐酸洛美沙星滴眼液; 有关物质; 处方合理性; 质量分析

中图分类号: R978.1, R917 **文献标志码:** A

Quality assessment of lomefloxacin hydrochloride eye drops

Pang Huan-huan, Gong Li-ting, Mao Xin and Wang Xue
(Jilin Institute for Drug Control, Changchun 130033)

Abstract Objective To evaluate the suitability of the statutory standard and the quality status of lomefloxacin hydrochloride eye drops of different domestic manufacturers. **Methods** According to the general requirements of national assessment programs, the statutory standard methods combined with exploratory researches were used to evaluate the quality of lomefloxacin hydrochloride eye drops. **Results** According to the statutory standards for the examination of the 153 batches, the unqualified rate was 0.7%. The method of related substances test was optimized. This paper also researched the structures and sources of major photodegradation impurities. The formulation rationality of domestic lomefloxacin hydrochloride eye drops was evaluated and most of the formulation was not reasonable. **Conclusion** The quality of lomefloxacin hydrochloride eye drops was generally good. On the one hand, the statutory standards needs to be integrated and improved. On the other hand, exploratory research results suggested that the formulation should be optimized, and the obscuration of inner packing material should be improved.

Key words Lomefloxacin hydrochloride eye drops; Related substances; Formulation rationality; Quality evaluation

收稿日期: 2017-10-30

作者简介: 逢焕欢, 女, 生于1977年, 副主任药师, 主要从事药品检验、分析及质量研究工作, E-mail: yphh77@163.com



第一作者: 逢焕欢, 女, 生于1977年, 副主任药师, 2000年7月毕业于延边大学药学院药学专业, 获理学学士学位; 2006年6月毕业于中国药科大学药物分析专业, 获硕士学位。2000年7月进入吉林省药品检验所工作至今。主要从事药品检验、分析及质量研究工作, 完成多个标准起草与复核工作, 承担多项国家评价性抽验任务, 发表论文多篇, SCI收录2篇。

盐酸洛美沙星(lomefloxacin hydrochloride)由日本北陆制药株式会社研制,属氟喹诺酮类抗菌药,具有广谱、高效、低毒的优点。盐酸洛美沙星滴眼液1995年在日本上市,我国于2010年开始生产该品种。盐酸洛美沙星滴眼液主要用于治疗沙眼、细菌性结膜炎、术后感染等外眼感染,主要有一过性刺激、疼痛和过敏的不良反应。盐酸洛美沙星滴眼液生产工艺比较简单,原辅料加注射用水搅拌溶解后经调pH值、除菌过滤后灌装即制得,但各企业处方中使用的辅料尤其抑菌剂的使用种类和浓度不尽相同。

在国家食品药品监督管理局数据库中,本品共有22个批准文号,涉及21家生产企业,包括4种规格。中国食品药品检定研究院2016年组织对国内市场上的盐酸洛美沙星滴眼液进行评价性抽验,旨在客观地评价国内药品的质量现状,分析产品的主要质量问题,进而明确产品质量提高的方向^[1]。本文依据现行药品质量标准的检验结果结合探索性研究,对国内市场上的盐酸洛美沙星滴眼液产品质量进行了系统性分析研究,并提出对现行药品标准和处方合理性改进的建议。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1200 Series高效液相色谱仪; Agilent 1290/Bruker microTOF QII液相色谱-质谱仪; Shimadzu2010 plus气相色谱仪; STY-1A渗透压测定仪;; Thermo SCIENTIFIC KS18生物安全柜; JC303A-5电热恒温培养箱; 梅特勒-托利多MS105电子天平; GZX-9023MBE鼓风干燥箱; DFD-700恒温水浴锅; FE20 plus酸度计

1.2 试剂

洛美沙星对照品(130452-201603, 90.4%)由中国食品药品检定研究院提供; 羟苯乙酯对照品(100847-201203, 100%)由中国食品药品检定研究院提供; 羟苯甲酯对照品(100278-201404, 100%)由中国食品药品检定研究院提供; 苯扎溴铵对照品(135051-201401, 100%)由中国食品药品检定研究院提供; 苯扎氯铵(20160327, 98.4%)由国药集团化学试剂有限公司提供; 硫柳汞对照品(GmbH 40707, 99.2%)由Dr. Ehrenstorfer提供; 三氯叔丁醇(100492-201302, 100%)由中国食品药品检定研究院提供; 来自国内13个生产企业的153批盐酸洛美沙星滴眼液均为2016年国家评价性抽验样品, 2批原研样品(日本千寿药业)自购; 戊烷磺酸钠溶液、磷酸二氢铵和磷酸为分析

纯,冰醋酸、甲酸和乙腈为色谱纯,水为超纯水。

2 实验方法

2.1 法定检验

根据各厂家药品批准文号信息,按现行质量标准进行法定检验。

2.2 探索性研究

根据法定检验结果,结合文献检索情况,围绕着药品安全性、有效性和质量标准的可控性,进一步开展有关物质、处方合理性等项目的探索性研究。

2.2.1 有关物质

(1)有关物质测定:现行标准中大多缺少有关物质检查项,筛选有关物质检查方法,采用参考文献[3]中的色谱条件,选择杂质分离数量多、分离度较好的戊烷磺酸钠-甲醇系统为流动相;以C₁₈(250mm×4.6mm, 5μm)色谱柱;以戊烷磺酸钠溶液(取戊烷磺酸钠1.5g,磷酸二氢铵3.5g,加水950mL使溶解,用磷酸调节pH值至3.0,用水稀释至1000mL)为流动相A,以甲醇为流动相B;柱温:35℃;流速:1.2mL/min;检测波长:287nm;梯度洗脱(表1)。

表1 梯度洗脱程序

Tab. 1 Linear gradient elution program

t/min	流动相A/%	流动相B/%
0	65	35
15	65	35
20	55	45
25	55	45
30	65	35
35	65	35

(2)杂质B的确证:液相条件色谱:采用Wondasil C₁₈(4.6mm×250mm, 5μm)色谱柱;以2.94%冰醋酸水溶液为流动相A,以甲醇为流动相B;流速:1mL/min;柱温40℃;进样量:20μL;梯度洗脱(表2)。

质谱条件:电喷雾离子源,正离子模式;扫描范围m/z:120~3000;电喷雾电压:3500V;碰撞

表2 梯度洗脱程序

Tab. 2 Linear gradient elution program

t/min	流动相A/%	流动相B/%
0	70	30
15	70	30
20	50	50
26	50	50
27	70	30
37	70	30

能：35eV，离子源温度：350℃。

2.2.2 处方合理性考察

(1)渗透压摩尔浓度比测定：现行标准中缺失此项安全性检查项目，参考中国药典2015版四部渗透压测定方法，测定本品的渗透压摩尔浓度比，暂定渗透压摩尔浓度比范围为0.9~1.1。

(2)抑菌剂使用合理性考察：添加抑菌剂的药品标签中均应标示抑菌剂的种类和浓度，但现行标准中缺少抑菌剂检查项目，通过冻融实验、抑菌效力检查法^[2]、自建的盐酸洛美沙星滴眼液抑菌剂含量检查方法^[5]、pH值和包装材料对于抑菌剂的影响实验等对来自13家企业153批产品中的6种抑菌剂进行检测，确定该产品是否需要加入抑菌剂以及抑菌剂加入的种类和用量的合理性。

3 结果与讨论

3.1 法定检验结果

按现行质量标准检验，153批盐酸洛美沙星滴眼液152批合格，不合格率为0.7%；不合格项目为性状、可见异物和含量(表3)。不合格产品涉及1个厂家的1批次样品。

表3 不合格样品中不合格的项目检验结果

Tab. 3 Result of the unqualified item

检验项目	标准规定	检验结果
性状	无色或微黄色澄明液体	无色浑浊液体
可见异物	20支样品中不得超出3支样品中检出微细可见异物	每支样品中均检出不可计的微细可见异物
含量	90.0%~110.0%	86.9%

3.2 探索性研究结果

针对盐酸洛美沙星滴眼液质量标准现状和不合格样品原因分析，对其有关物质和处方合理性进行研究，以进一步评价各生产企业产品的质量。

3.2.1 有关物质

(1)杂质谱情况：比较盐酸洛美沙星滴眼液的杂质谱有利于评价不同企业产品的质量。按非标方法检测样品(峰面积归一化法)，原研有关物质的种类和数量少于国内企业，样品中主要杂质来源于原料及其降解产物(表4)；K企业6批样品中检出相对保留时间1.1非特异性工艺杂质(图1~3)，该杂质超过拟定限度0.5%，该企业产品不合格率为66.7%。

(2)影响因素考察：影响因素实验结果显示，高温和氧化未对样品质量产生显著影响，日光和紫外光对样品质量影响显著。经日光或紫外光照射处理后不同企业样品中相对保留时间0.6和1.4的杂质，尤其是相对保留时间1.4的杂质质量显著增加(图4)，未经

表4 不同企业制剂有关物质杂质谱统计

Tab. 4 Impurity of sample from different manufactures

生产厂家	杂质相对保留时间						合计/%
	RT 0.61 /%	RT 0.64 /%	RT 0.79 /%	RT 1.08 /%	RT 1.13 /%	RT 1.37 /%	
原研	-	-	-	-	-	-	未检出
M	0.05	-	-	-	0.04	0.01	0.10
G	0.06	-	-	-	0.05	0.01	0.12
A	0.06	-	-	-	0.04	0.01	0.10
H	0.07	-	-	-	0.04	0.01	0.10
C	0.07	-	-	-	0.08	0.02	0.17
I	0.04	-	-	-	0.02	0.03	0.09
L	0.07	-	-	-	0.06	0.06	0.19
D	0.09	-	-	-	0.05	0.07	0.21
E	0.06	-	-	-	0.06	0.12	0.22
F	0.02	-	-	-	0.05	0.02	0.09
J	0.05	-	-	-	0.12	0.12	0.29
B	0.03	0.08	-	-	0.03	0.03	0.17
K	0.02	-	0.04	0.39	0.08	0.04	0.57
原料氧化降解	0.15	-	0.6	-	0.69	0.29	1.73

注：“-”代表未检出

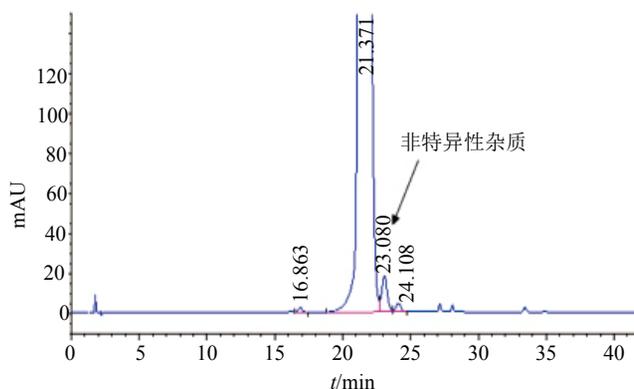


图1 K企业样品有关物质液相色谱图

Fig. 1 Related substances chromatogram of sample from K manufacture

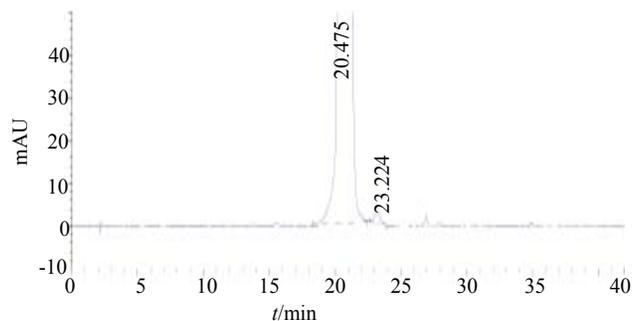


图2 原料药(K企业提供)有关物质液相色谱图

Fig. 2 Related substances chromatogram of crude drug from K manufacturer

避光处理的样品9d内相对保留时间1.4的杂质增加量超过0.5%，个别企业甚至增加了20倍之多达到1.0%以上，大大超过了拟定标准中规定的“单杂不得过0.5%”的限度。

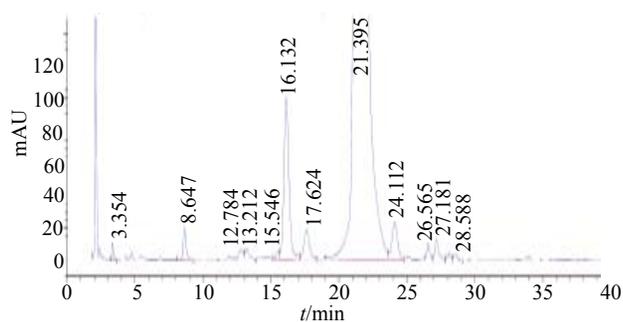


图3 原料药氧化降解液相色谱图

Fig. 3 Chromatograms of crude drug by oxidation

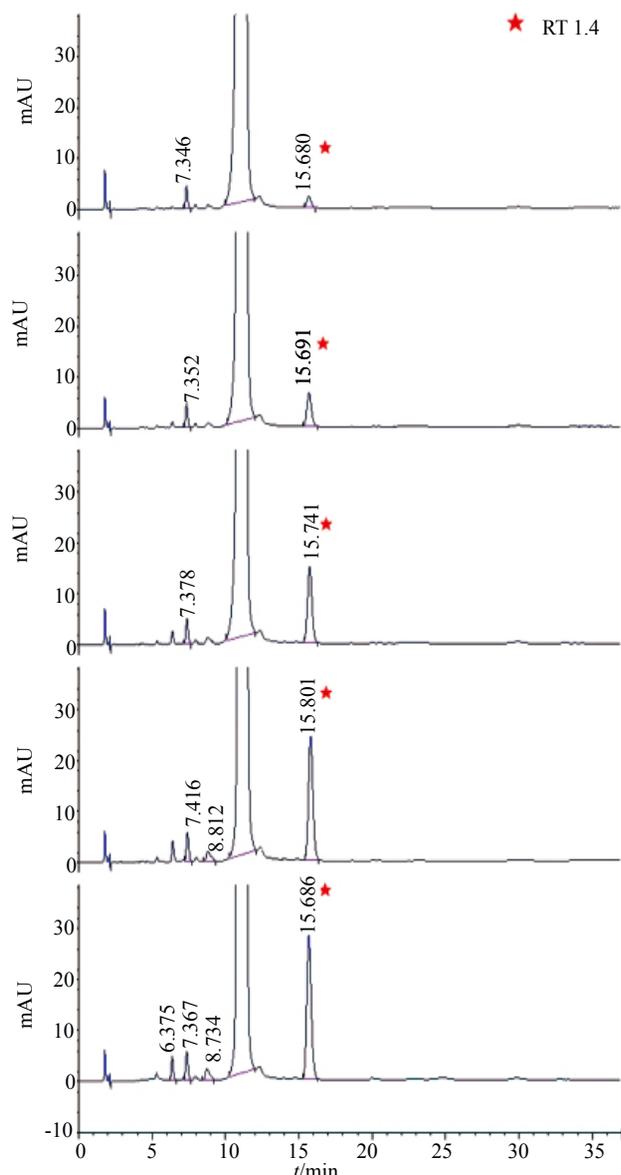


图4 相对保留时间1.4杂质随日光照射时间变化色谱图

Fig. 4 Related substance RRT1.4 chromatogram of solar radiation

经查阅文献,洛美沙星光照后产生4个主要的降解杂质,其中杂质B所占比例最大,其细胞毒性比洛美沙星原料高出一倍^[3],化学名为(±)-1-乙基-6-

氟-8-氯-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸,分子量为368.1,为氯代杂质,因此推测相对保留时间1.4杂质峰为杂质B,按“2.2.1”项下色谱、质谱条件对杂质溶液进行检测,相对保留时间1.4杂质峰总离子流图和一级质谱图见图5~6,其精确分子量分为368.1,与推测的结果一致,因此确证相对保留时间1.4杂质为氯代杂质B。

推测杂质B可能的降解途径见图7。本品原料为盐酸盐,处方中均添加了不同浓度的氯化钠作为等渗调节剂,在含有较高浓度氯离子的溶液中,光照条件下极易生成氯代杂质B,鉴于该杂质毒性远大于盐酸洛美沙星,故而应通过样品的贮藏避光条件严格控制本品中杂质B的量。

3.2.2 处方合理性

通过对不合格样品生产企业的生产地点、不合格样品的生产时间和制剂的理化性质等综合分析,该批次样品不合格原因可能为处方不合理、贮藏温度过低样品中原辅料析出导致性状、可见异物和含量不符合规定。因此进行了探索性研究中处方合理性的考察。

(1)渗透压摩尔浓度比:检测153批次样品,16批次超限,不合格率为10.5%,其中M企业的样品略低于限定值的低限、F企业个别批次的样品超出限定值的高限(表5)。

溶液的渗透压,依赖于溶液中溶质粒子的数量,13家企业处方中加入等渗调节剂的种类和浓度各不相同,M企业使用了0.75%的氯化钠溶液作为等渗调节剂,H企业的处方中不仅包括了磷酸盐等渗调节剂,还包括了0.05%依地酸二钠,推测等渗调节剂浓度的不合理及处方中较高浓度的依地酸二钠是导致样品渗透压过低或过高的主要原因。

模拟M企业的处方,将氯化钠的浓度从0.75%调整为0.9%;模拟F企业的处方,将依地酸二钠的浓度从0.05%调整为0.01%,测定模拟样品的渗透压,调整处方后两企业模拟样品的渗透压摩尔浓度比均在限定值范围内(表5)。说明M企业和F企业处方存在一定的不合理性。

(2)抑菌剂使用合理性:冻融实验结果表明:F、G和H企业样品中均有不同程度的结晶状物析出(表6),而上述3家企业使用的抑菌剂均为较高浓度的羟苯乙酯,经分析羟苯乙酯为脂溶性,而供试品处方中其他组分均为水溶性,羟苯乙酯与其他组分溶解

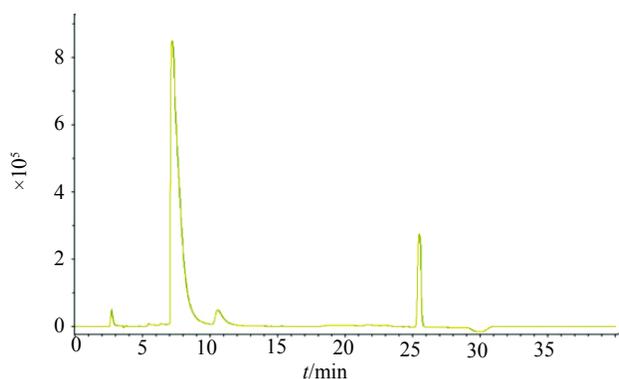


图5 光降解物杂质B等离子流图

Fig. 5 Total ion chromatogram of photodegradation products of impurity B

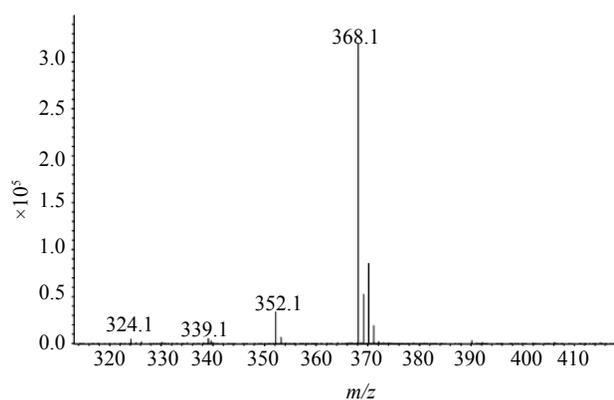


图6 光降解物杂质B一级质谱图

Fig. 6 The MS1 of photodegradation products of impurity B

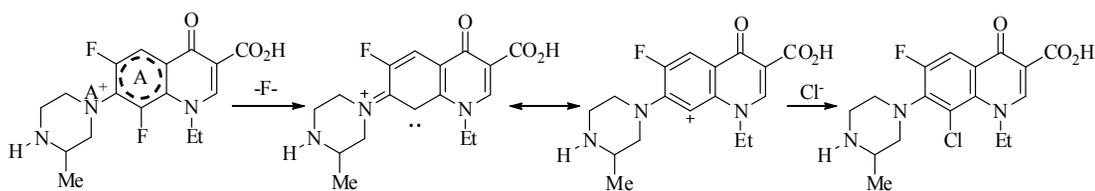


图7 杂质B光降解途径

Fig. 7 The possible photodegradation process of impurity B

表5 调整处方后渗透压摩尔浓度比值测定

Tab. 5 Results of osmolality ratio of formulation adjusted

批号	M企业		批号	F企业	
	调整处方前	调整处方后		调整处方前	调整处方后
160201	0.89	1.05	15080201	1.21	1.02
160501	0.89	1.06	16031601	1.16	1.02
160502	0.89	1.05	16060701	1.24	1.02
151101	0.89	1.05	15101502	1.18	1.02

度差异显著，推测样品水溶液在低温环境下容易析出羟苯乙酯的晶核，主成分的溶质颗粒附着在羟苯乙酯的晶核上进而导致了羟苯乙酯和洛美沙星的析出。冻融实验说明以较高浓度的羟苯乙酯作为抑菌剂的F、G和H企业处方存在不合理性。

各企业处方不同，其样品抑菌效力差异显著^[4] (表6)。未添加抑菌剂及抑菌剂浓度较低的处方未达到中国药典规定的抑菌效力标准；以阳离子表面活性剂、三氯叔丁醇、硫柳汞为抑菌剂的处方均达药典规定的抑菌效力A级标准；达抑菌效力A级标准的处方中加入同种抑菌剂浓度差异较大，国家食品药品监督管理局药品审评中心网站辅料数据库中标明苯扎溴铵在眼用制剂中使用限值为0.01%，A企业抑菌剂的添加量涉嫌过多；以尼泊金酯类作为抑菌剂的处方均未达抑菌效力A级标准，含有较高浓度羟

苯乙酯抑菌效力可达B级，但却无法通过冻融实验，由此抑菌效力实验结果进一步佐证羟苯乙酯不适合作为本品抑菌剂。冻融试验和抑菌效力试验结果说明，除B、C、D和E企业，其他9家企业处方均存在不合理性。

抑菌剂测定结果显示，苯扎溴铵、苯扎氯铵、羟苯甲酯的合格率为100%；不合格抑菌剂种类为羟苯乙酯、硫柳汞和三氯叔丁醇^[5] (表6)。pH值和包装材料对于抑菌剂的影响实验表明，样品的pH条件和包装材料显著影响了三氯叔丁醇的稳定性，聚乙烯类包装材料对硫柳汞有显著的吸附作用^[6]，认为D企业和E企业处方中抑菌剂选择不合理是导致三氯叔丁醇和硫柳汞含量不合格的主要原因。

4 结论

本品现行质量标准存在严重缺陷，建议增设有

表6 处方合理性考察
Tab. 6 Results of the formulation rationality

生产厂家	抽样批次	抑菌剂种类	处方浓度/%	渗透压摩尔浓度比	抑菌效力	冻融实验现象	抑菌剂检查不合格批次
A	3	苯扎溴铵	0.02	1.02	A	未析出	0
B	16	苯扎溴铵	0.01	1.05	A	未析出	0
C	4	苯扎氯铵	0.01	1.07	A	未析出	0
D	2	三氯叔丁醇	0.35	1.10	A	未析出	1
E	16	硫柳汞	0.015	1.05	A	未析出	4
F	7	羟苯乙酯	0.06	1.20	B	析出	0
G	13	羟苯乙酯	0.05	1.06	B	析出	1
H	4	羟苯乙酯	0.03	1.05	B	析出	0
I	40	羟苯乙酯	0.01	1.01	C	未析出	0
J	22	苯扎溴铵	0.001	0.94	C	未析出	0
K	9	羟苯甲酯	0.02	1.02	C	未析出	0
L	8	-	-	1.01	C	未析出	-
M	9	-	-	0.89	C	未析出	-

C: 未达到中国药典规定的抑菌效力标准

关物质、抑菌剂、渗透压安全性检验项目, 以保障产品质量稳定和临床用药安全; 个别企业因生产工艺中引入非特异性杂质而单杂超限, 提示企业应加强生产管理; 本品光照条件下极易迅速生成毒性大大高于洛美沙星的氯代杂质B, 但本品内包材遮光性差, 建议企业增加内包材的遮光性, 同时本品在生产、贮藏及启用后应尽量避免光照; 企业处方不合理是导致样品渗透压超限的根本原因, 适度的调节处方中等渗调节剂的浓度是改善本品渗透压摩尔浓度比的有效手段; 本品在抑菌剂的选择和使用方面存在诸多不合理性, 羟苯乙酯、三氯叔丁醇和硫柳汞不适合作为本品的抑菌剂, 建议企业进一步优化产品处方工艺, 在抑菌剂的选择方面应遵循最低有效原则^[7], 充分考虑原辅料的理化性质、样品pH环境和与包材的相容性, 从而保证产品的稳定性, 提

高产品质量, 增强企业的市场竞争力。

参考文献

- [1] 胡昌勤. 对抗生素药品评价性抽验基本思路与方法的思考[J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(1): 1-11.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. (2015年版四部). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 151.
- [3] 李晶晶, 李文赞, 汪玉馨, 等. 盐酸洛美沙星光降解杂质研究以及盐酸洛美沙星注射剂有关物质的检测[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(11): 833-840.
- [4] 高磊, 逢焕欢, 毛新, 等. 国产盐酸洛美沙星滴眼剂抑菌效力考察[J]. 中国药师, 2017(待发表).
- [5] 逢焕欢, 高磊, 杨志宏, 等. 建立HPLC法测定盐酸洛美沙星滴眼液中5种抑菌剂[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 待发表.
- [6] 逢焕欢, 杨志宏, 宫丽婷, 等. 国产盐酸洛美沙星滴眼液中抑菌剂使用现状分析[J]. 药物分析, 2017(待发表).
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. (2015年版四部). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 9.